

## СТАН ЖОВЧОВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ КРАНІОСКЕЛЕТНОЇ ТРАВМИ, УСКЛАДНЕНОЇ КРОВОВТРАТОЮ

*У динаміці гострого періоду та періоду ранніх проявів травматичної хвороби внаслідок краніоскелетної травми має місце порушення жовчоутворювальної функції печінки, що проявляється зниженням швидкості жовчовиділення та екскреції загальних жовчних кислот, холестеролу, загального і прямого білірубину та досягає мінімального рівня через 7 діб після нанесення травми. Додаткова крововтрата на тлі краніоскелетної травми супроводжується більшими порушеннями жовчовидільної функції печінки від 1-ї доби експерименту до його закінчення.*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: краніоскелетна травма, крововтрата, печінка, жовчовиділення.

ВСТУП. Останніми роками у структурі травматизму чільне місце посідає поєднана краніоскелетна травма. Характерною її особливістю є розвиток поліорганної дисфункції і недостатності, які належать до основних причин смертності [4]. Тому пошук закономірностей і механізмів формування недостатності органів та систем організму за умов такої травми відносять до ключових напрямків розвитку сучасної теоретичної і практичної медицини [6, 7].

У роботах ряду авторів як модель розвитку поліорганної дисфункції за умов тяжкої експериментальної травми привертає увагу вивчення функціонального стану печінки – центрального органа детоксикації організму. Органоспецифічність утворення і виділення жовчі ставить їх у ряд чутливих маркерів розвитку печінкової недостатності при травматичній хворобі [2, 5]. Однак за умов краніоскелетної травми, особливо поєднаної із зовнішньою кровотечею, яка має місце в більшості клінічних випадків, жовчовидільну функцію печінки вивчено недостатньо.

Метою даної роботи було з'ясувати динаміку показників жовчовидільної функції печінки у відповідь на краніоскелетну травму, поєднану з крововтратою.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Експерименти виконано на 54 нелінійних білих щурах-самцях масою 180–200 г, яких утримували на стан-

дартному раціоні віварію. Тварин поділили на три групи: контрольну і дві дослідні. До контрольної групи ввійшли 6 інтактних тварин. В обох дослідних групах (по 24 тварини) під тіопентало-натрієвим наркозом (40 мг·кг<sup>-1</sup> маси тіла) моделювали закрити черепно-мозкову травму за методикою [4] у власній модифікації. Енергія удару становила 0,375 Дж, що відповідало травмі середнього ступеня тяжкості. Крім цього, спеціально розробленим пристроєм наносили однократний удар по кожному стегну, що викликало закритий перелом стегнових кісток. У 2-й дослідній групі додатково моделювали кровотечу зі стегнової вени (20–22 % об'єму циркулюючої крові), 1 мл якої вводили у порожнину живота для відтворення гематоми.

У тварин, які вижили, досліджували жовчовидільну функцію печінки через 1, 3 і 7 діб після нанесення травми, що відповідало гострому періоду і періоду ранніх проявів травматичної хвороби. Під тіопентало-натрієвим знеболюванням (60 мг·кг<sup>-1</sup>) у щурів катетеризували загальну жовчну протоку і збирали жовч протягом 1 год, на основі чого розраховували швидкість жовчовиділення. В отриманій жовчі, відповідно до рекомендацій [3], визначали концентрацію сумарних жовчних кислот, холестеролу, загального, прямого і непрямого білірубину. На основі цих даних розраховували швидкість їх екскреції з жовчю.

Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались міжнародних вимог про гуманне поводження з тваринами відповідно до правил Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою (European Convention, 1984). Евтаназію щурів після забору жовчі проводили методом тотального кровопускання із серця.

Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Як свідчать дані, наведені в таблиці, через 1 добу після моделювання травми швидкість жовчовиділення мала тенденцію до зниження – на 11,0 % ( $p < 0,10$ ). Через 3 і 7 діб вона ставала статистично достовірно меншою, ніж у контрольній групі (відповідно, на 20,6 % і 30,0 %,  $p < 0,01$ ). Додаткова крововтрата зумовлювала ще більше зниження швидкості жовчовиділення в динаміці посттравматичного періоду (відповідно, на 25,0, 29,8 і 40,8 %,  $p < 0,01$ ). При порівнюванні дослідних груп між собою було з'ясовано, що додаткова крововтрата викликала більше відхилення досліджуваного показника: через 1 добу – на 15,7 % ( $p < 0,05$ ), через 3 доби – на 11,5 % ( $p < 0,10$ ), через 7 діб – на 15,4 % ( $p < 0,05$ ).

Швидкість екскреції загальних жовчних кислот внаслідок травми з 1-ї до 7-ї діб знижувалася: через 1 добу – на 20,9 % ( $p < 0,05$ ), через 3 доби – на 38,1 % ( $p < 0,01$ ), через 7 діб – на 50,5 % ( $p < 0,01$ ). За умов додаткової крововтрати ці відхилення були більш вираженими (відповідно, на 53,2, 64,8 і 71,8 %,  $p < 0,01$ ), що зумовило статистично значущі відмінності й стосовно групи тварин із самою краніоскелетною травмою ( $p < 0,01$ ).

У свою чергу, швидкість виділення холестеролу за умов травми через 1 і 3 доби статистично достовірно не відрізнялася від рівня контролю ( $p > 0,05$ ), проте через 7 діб величина даного показника істотно зменшувалася (на 26,4 %,  $p < 0,01$ ). Додаткова крововтрата сприяла зниженню величини досліджуваного показника в усі терміни спостереження (відповідно, на 28,3, 41,5 і 50,9 %,  $p < 0,05-0,01$ ). У цій дослідній групі швидкість виділення холестеролу була також статистично достовірно меншою, ніж у групі травмованих тварин без крововтрати: через 1 добу – на 35,6 % ( $p < 0,01$ ), через 3 доби – на 38,0 % ( $p < 0,01$ ), через 7 діб – на 33,3 % ( $p < 0,05$ ).

Швидкість виділення загального білірубину з жовчю через 1 добу після нанесення травми практично не змінювалася стосовно контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Через 3 доби вона знижувалася і на 21,6 % була меншою, ніж у контролі ( $p < 0,05$ ). Через 7 діб це зниження було ще більшим – на 31,9 % ( $p < 0,01$ ). Додаткова крововтрата спричиняла більше порушення швидкості виділення загального білірубину з жовчю у посттравматичний період (відповідно, на 25,3 % ( $p < 0,01$ ), 31,4 % ( $p < 0,01$ ) і 40,0 % ( $p < 0,01$ )). При цьому величина досліджуваного показника в цій групі через 1 і 7 діб була статистично достовірно меншою, ніж у групі травмованих тварин без додаткової крововтрати (відповідно, на 20,3 і 19,2 %,  $p < 0,01$ ).

У свою чергу, швидкість виділення прямого білірубину на тлі краніоскелетної травми через 1 добу практично не змінювалася стосовно контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Проте через 3 і 7 діб показник знижувався (відповідно, на 31,2 % і 45,8 %,  $p < 0,01$ ). Додаткова крововтрата сприяла більшому зменшенню величини досліджуваного показника (відповідно, на 63,2, 46,1 і 62,5 %,  $p < 0,01$ ). За цих експериментальних умов він був статистично достовірно нижчим, ніж у групі травмованих тварин без крововтрати: через 1 добу – на 58,3 % ( $p < 0,01$ ), через 3 доби – на 21,7 % ( $p < 0,05$ ), через 7 діб – на 30,8 % ( $p < 0,01$ ).

Швидкість виділення непрямого білірубину в групах тварин із самою травмою та додатковою крововтратою впродовж експерименту статистично достовірно не відрізнялася від рівня контролю ( $p > 0,05$ ).

Отримані результати свідчать про те, що краніоскелетна травма сприяє значному порушенню жовчовидільної функції печінки в гострий період і період ранніх проявів травматичної хвороби. Це, очевидно, пов'язано зі зниженням утворення основних компонентів жовчі, зокрема синтезу загальних жовчних кислот, холестеролу та прямого білірубину, що відбувається в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів, які найчутливіші до порушення клітинного гомеостазу під впливом шоку, гіпоксії, дії медіаторів запалення та навантаження ендотоксинами, що має місце при тяжкій травмі [8]. При цьому також розвивається набряк органа, що сповільнює виділення жовчі [1]. Порушення жовчовидільної функції за умов додаткової крововтрати свідчить про те, що гіпоксія є одним із ключових чинників, які сприяють розвитку дисфункції печінки. При цьому поглиблюється ліпопероксидація, що сприяє руйнуванню ендоплазматичних мем-

Таблиця – Вплив крововтрати на динаміку показників жовчовиділення у відповідь на краніоскелетну травму (M±m)

Умова експерименту	Контроль	Краніоскелетна травма		
		1-ша доба	3-тя доба	7-ма доба
Швидкість жовчовиділення, мл·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>				
Травма	2,293±0,108 (n=6)	2,040±0,065 (n=7)	1,820±0,086** (n=6)	1,605±0,049** (n=6)
Травма+кровотеча		1,719±0,086** (n=6)	1,610±0,058** (n=5)	1,357±0,064** (n=5)
p		<0,05	<0,10	<0,05
Швидкість виділення загальних жовчних кислот, мг·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>				
Травма	4,12±0,28 (n=6)	3,26±0,22 (n=7)	2,55±0,20** (n=6)	2,04±0,08** (n=6)
Травма+кровотеча		1,93±0,12** (n=6)	1,45±0,11** (n=5)	1,16±0,12** (n=5)
p		<0,01	<0,01	<0,01
Швидкість виділення холестеролу, мг·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>				
Травма	0,53±0,03 (n=6)	0,59±0,03 (n=7)	0,50±0,03 (n=6)	0,39±0,03** (n=6)
Травма+кровотеча		0,38±0,02* (n=6)	0,31±0,02** (n=5)	0,26±0,03** (n=5)
p		<0,01	<0,01	<0,05
Швидкість виділення загального білірубіну, мкмоль·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>				
Травма	228,8±12,1 (n=6)	214,3±9,9 (n=7)	179,4±10,9* (n=6)	155,7±6,1** (n=6)
Травма+кровотеча		170,8±7,4** (n=6)	156,9±6,2** (n=5)	125,8±3,2** (n=5)
p		<0,01	<0,05	<0,01
Швидкість виділення прямого білірубіну, мкмоль·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>				
Травма	151,1±8,4 (n=6)	133,3±7,3 (n=7)	104,0±6,6** (n=6)	81,84±5,65** (n=6)
Травма+кровотеча		55,60±1,92** (n=6)	81,43±4,80** (n=5)	56,62±3,21** (n=5)
p		<0,01	<0,05	<0,01
Швидкість виділення непрямого білірубіну, мкмоль·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>				
Травма	77,69±7,19 (n=6)	81,06±3,69 (n=7)	75,49±5,20 (n=6)	73,87±3,69 (n=6)
Травма+кровотеча		75,77±5,84 (n=6)	75,49±5,86 (n=5)	69,16±5,13 (n=5)
p		>0,05	>0,05	>0,05

Примітки:

- \* – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи (\* – p<0,05; \*\* – p<0,01).
- p – достовірність відмінностей між групами тварин з краніоскелетною травмою та краніоскелетною травмою і кровотечею.

бран гепатоцитів з порушенням як синтезу, так і виділення компонентів жовчі на біліарному полюсі гепатоцитів. Звертає на себе увагу той факт, що за умов саме краніоскелетної травми відсутнім був феномен “поліхолії”, який характерний для скелетної травми і розвивається через 1 добу після її нанесення [2, 5]. Можна припустити, що це пов’язано зі специфікою ураження, насамперед пошкодження мозку, і вимагає подальшого поглибленого дослідження.

**ВИСНОВКИ.** 1. У динаміці гострого періоду та періоду ранніх проявів травматичної хвороби

внаслідок краніоскелетної травми має місце порушення жовчоутворювальної функції печінки, що проявляється зниженням швидкості жовчовиділення та екскреції загальних жовчних кислот, холестеролу, загального і прямого білірубіну та досягає мінімального рівня через 7 діб після нанесення травми.

2. Додаткова крововтрата на тлі краніоскелетної травми супроводжується більшими порушеннями жовчовидільної функції печінки від 1-ї доби експерименту до його закінчення.

У перспективі буде вивчено основні механізми сповільнення відтоку жовчі та розроблено шляхи їх корекції за умов тяжкої травми.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гудима А. А. Динаміка морфометричних показників та їх кореляція з летальністю у тварин із різною метаболізувальною здатністю печінки в ранньому періоді політравми / А. А. Гудима, В. В. Ярема // Шпитальна хірургія. – 2012. – № 4(60). – С. 65–67.
2. Гудима А. А. Порушення жовчоутворення і жовчовиділення в ранній період політравми у тварин з різною метаболізувальною здатністю печінки / А. А. Гудима, В. В. Ярема // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2012. – № 2(17). – С. 48–52.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
4. Ельський В. Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В. Н. Ельський, С. В. Зяблицев. – Донецк : Новый мир, 2008. – 140 с.
5. Зятковська О. Я. Динаміка показників функціонального стану печінки на тлі тяжкої механічної травми у комбінації з термічним опіком та його корекції ксенопластиком / О. Я. Зятковська // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2009. – № 2(11). – С. 53–55.
6. Малыш И. Р. Профиль циркулирующих цитокинов и их продукция мононуклеарами в динамике посттравматического периода у пострадавших с политравмой / И. Р. Малыш, В. К. Козлов, Л. В. Згржебловская // Цитокины и воспаление. – 2007. – 6, № 3. – С. 49–56.
7. Соколова Ф. М. Адаптивные возможности ранней реабилитации у детей с тяжелой ЧМТ / Ф. М. Соколова, Т. Г. Топорук, В. П. Берснев // Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии : сб. науч. тр. – Ростов-на-Дону, 2005. – С. 112–113.
8. Чекман И. С. Микросомальная ферментная система организма / И. С. Чекман, К. А. Посохова, Е. Г. Береговая. – К., 1996. – 80 с.

**Т. А. Заец, А. А. Гудима**

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

### СОСТОЯНИЕ ЖЕЛЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ КРАНИОСКЕЛЕТНОЙ ТРАВМЫ, ОСЛОЖНЕННОЙ КРОВОПОТЕРЕЙ

#### Резюме

*В динамике острого периода и периода ранних проявлений травматической болезни вследствие краниоскелетной травмы имеет место нарушение желчеобразовательной функции печени, что проявляется снижением скорости желчевыделения и экскреции общих желчных кислот, холестерина, общего и прямого билирубина и достигает минимального уровня через 7 суток после нанесения травмы. Дополнительная кровопотеря на фоне краниоскелетной травмы сопровождается большими нарушениями желчевыделительной функции печени, начиная с первых суток и к его окончанию.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** краниоскелетная травма, кровопотеря, печень, желчевыделение.

**T. A. Zayets, A. A. Hudyma**

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

### STATE OF THE BILIARY EXCRETION LIVER FUNCTION IN THE PRESENCE OF CRANIOSKELETAL INJURY WITH BLOOD LOSS COMPLICATION

#### Summary

*The liver dysfunction occurs in the dynamics of the acute period and period of early manifestations of the traumatic disease as a result of a craniocskelatal injury, it is manifested by decrease in the rate of biliary excretion and excretion of total bile acids, cholesterol, total and direct bilirubin and reaches the minimum level in 7 days after causing the injury. Additional blood loss associated with the craniocskelatal injuries is accompanied by more compromised biliary liver function from the first day of the experiment prior to its completion.*

**KEY WORDS:** craniocskelatal injury, blood loss, liver, biliary excretion.

Отримано 17.01.14

**Адреса для листування:** Т. А. Заець, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.